

薬剤紹介

ACE 阻害薬ペリンドプリルエルブミン

大島 茂*, 谷口 興一*

はじめに

ACE 阻害薬は高血圧の治療のみでなく、心不全症例の生命予後の改善や糖尿病性腎障害の治療にも有用であることが確認され、最近特に注目されている薬物である。

このうち、ペリンドプリルエルブミンはフランスのセルヴィエ社により合成され、高血圧症、慢性心不全を適応症として開発された SH 基を有さないプロドラッグ型の ACE 阻害薬である。日本では1998年4月に第一製薬株式会社より製品名をコバシル、適応症を高血圧症として発売されたが、世界的に見ると、心不全に対する有用性も認められており、現在世界101カ国において心不全に対する適応も承認されている。

ここでは、ペリンドプリルの構造、薬理作用や体内動態、血管リモデリング改善効果を含めた臨床効果などについて概説する。

構造と特性

ペリンドプリルは図1に示すような化学構造式を有する ACE 阻害薬である。

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) には3つの結合部位 (S1, S'1, S'2) があるが、このうち特に S'2 の役割が重要であり、この部位と強力に結合する基を有する薬物は、より強い ACE 阻害作用を示すことが確認されている。ペリンドプリルではエナラプリルの S'2 結合基であるプロリン基がより結合力の強いパーヒドロインドール骨格に置き換えられており、それによって、作用時間が長いという臨床的利点を得ることが可能となっている (図1)。

薬理作用

プロドラッグであるペリンドプリルエルブミンは、経口吸収後ペリンドプリラートに加水分解される。ペリンドプリラートは、主としてレニン-アンジオテンシン系に作用して血液中や血管壁などの組織に存在する ACE の活性を阻害し、循環血液量の増加、血管収縮、細胞増殖などを促進するアンジオテンシン II の生成を抑制して降圧効果を発揮する。また、キニン-カリクレイン系にも作用し、血管拡張性プロスタグランジンの産生、NO 産生増加などに作用するブラジキニンの不活

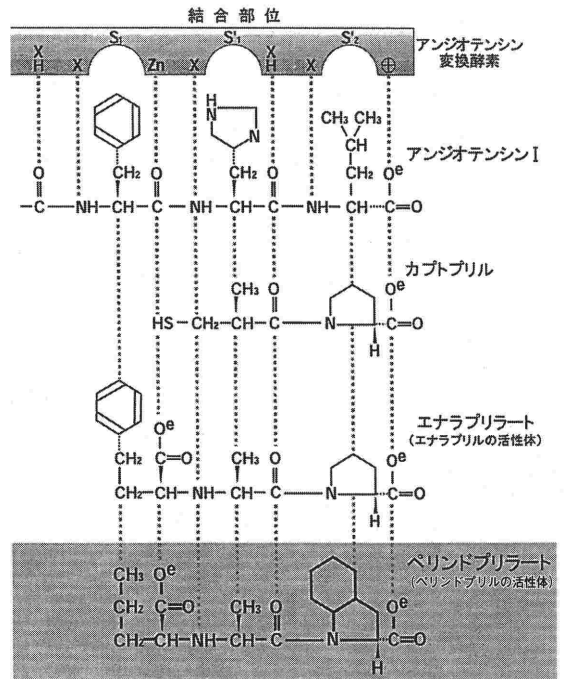


図1 ACE の活性部位とその阻害薬の結合様式

*群馬県立循環器病センター循環器内科

化を抑制して降圧作用を増強する作用も有している。

ACE 阻害作用は強力で、ペリンドプリルを健康成人に対し、2mg, 4mg, 8mg経口投与したところ、いずれの投与量においても投与後1~2時間以内に平均50%以上のACE活性阻害が認められ、2mgでは投与24時間後に66%、4mgでは投与6時間後に87%、8mgでは投与6時間後に97%の最大平均阻害率を示した。その後、同活性は徐々に回復したが、投与24時間後の平均阻害率は最小量の2mgにおいても50%をやや上回り、4~8mgでは約70~80%を維持していた(図2)¹⁾。

また、人血清ACEを用い、ACE活性を50%阻害する濃度を検討した報告では、ペリンドプリルの活性代謝物ペリンドプリラートは、エナラプリルの活性代謝物であるエナラプリラートと比し、約2.4倍の活性阻害作用を示していた²⁾。

体内薬物動態

経口投与されたペリンドプリルは初回通過効果を受けにくく、生物学的利用率は94%と高い。また、活性代謝物のTmaxは7~10時間とACE阻害薬の中で最も遅く³⁾、未変化体と活性代謝物がACEの結合部位で、競合的に反応していくため、緩徐に効果が発現すると考えられている。ACE阻害薬を心不全患者などに対して投与する場合、初回投与時の血圧下降によって腎障害や死亡率が増加する可能性があることが問題視されることがあるが、ペリンドプリルは効果発現が緩徐である

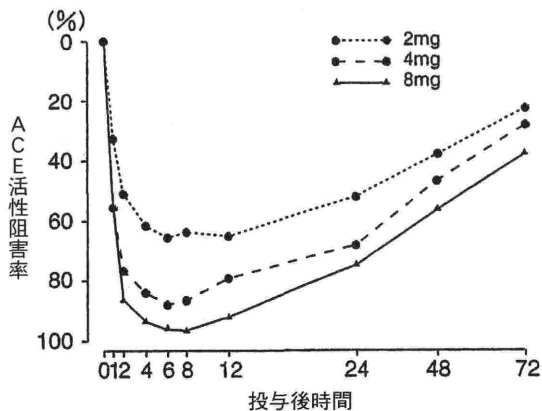


図2 ペリンドプリルのACE活性阻害率の推移

ため、プラセボと比較しても初回投与後に有意な血圧下降を引き起こさず、初回投与時の症候性低血圧の危険性が低いという臨床的有用性を有している(図3)^{4,5)}。

血中濃度半減期は、単回投与で57時間、連続投与では140時間と長く、組織ACE活性を阻害するのに十分な血中濃度を長時間にわたって維持することが可能である。

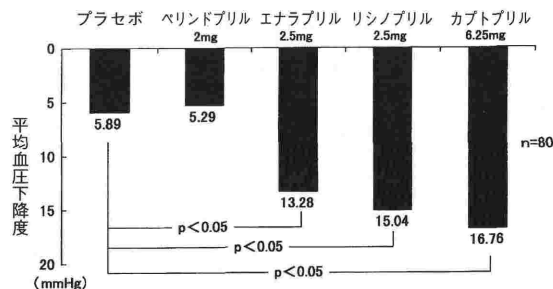
ペリンドプリルは主として腎から排泄され、投与96時間までの排泄は尿中約75%、糞中約25%である。

臨床効果

国内において、軽・中等症本態性高血圧症患者に対し、ペリンドプリル1日1回2mg~8mgを10週間経口投与した結果、単独投与では80.5%⁶⁾、サイアザイド系利尿薬との併用では82.4%⁷⁾、Ca拮抗薬との併用では84.2%⁸⁾の症例において有効な降圧が得られた(図4)。

また、本態性高血圧患者におけるエナラプリルとの第Ⅲ相二重盲検比較試験⁹⁾では、有用性においてペリンドプリルが有意に良好であった。

JNCVIおよびWHO/ISH高血圧管理指針において、長時間作用型の降圧薬が望ましいと世界的に発表されたことにより、T/P(Trough/Peak)比の重要性がクローズアップされている(図5)^{10,11)}。これは、高血圧症に対する薬物療法において主流となっている1日1回投与の降圧薬の効果が、次の日の服薬直前までに消失しているか否かを定量的に示す方法としてFDAが提唱している指標であるが、ペリンドプリルのT/P比は75~100%



対象：心不全患者 80例
方法：各ACE阻害薬単回投与後の最大血圧下降度を測定

図3 心不全患者における初回投与時血圧下降のリスク—ペリンドプリルと他ACE阻害薬との比較—

とACE阻害薬の中でも高い値を示している(図5)。

ペリンドプリルは、血管リモデリング改善作用、大動脈コンプライアンスや心肥大の改善作用を有していることも報告されている。

血管リモデリングの改善については、本態性高血圧患者に対して、ペリンドプリル1日1回4mg(～8mg)あるいはβ遮断薬アテノロール50mg(～100mg)を1年間の投与し、臀部皮下細動脈の生検により細動脈の中膜/内腔比に及ぼす両薬物の影響などを検討した二重盲検比較試験がある。その結果、血圧の下降度は両薬物とも同等であったが、中膜/内腔比はペリンドプリルで有意に改善されており、通常投与量で、血圧の下降以外に、リモデリング改善作用があることが報告さ

れている(図6)^{12,13}。このことから、ペリンドプリルの血管リモデリング改善作用は、降圧効果とは独立した作用(レニン-アンジオテンシン系、キニン-カリクレイン系等)によるものと推測されている。

また、本態性高血圧症患者に対してペリンドプリル4～8mgを3ヶ月間投与後、1ヶ月間プラセボを投与し、その後、さらに8ヶ月間ペリンドプリルを投与した結果、大動脈コンプライアンスが改善したことが報告されている。さらに、心エコー図検査によって左室肥大が認められた症例では、ペリンドプリルの投与により左室重量が低下したことから、左室肥大が改善したことも報告されている(図7)¹⁴。

副作用

副作用の発現は11.0%に認められた。他のACE阻害薬と同様咳嗽(晩発性の咳を含む)が最も多く7.1%であった。他の主な副作用は、咽頭違和感等の呼吸器系症状0.5%、発疹・皮疹等

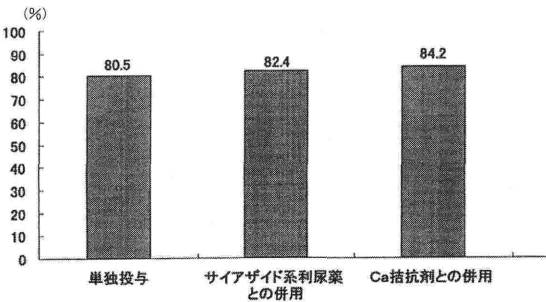
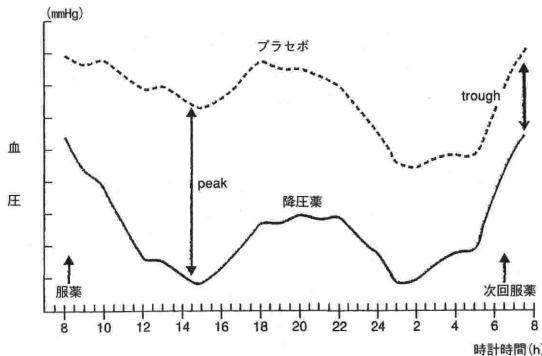


図4 ペリンドプリルの降圧効果

T/P比の計算式

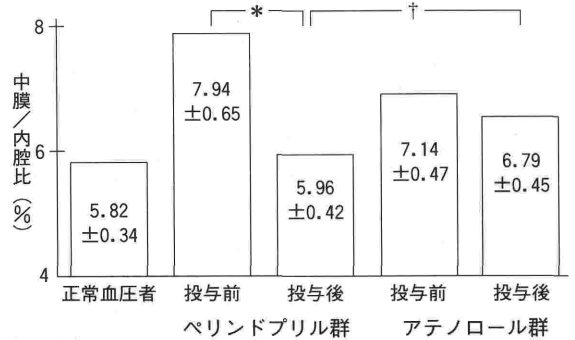


T/P比 = $\frac{\text{降圧度の最小値 (Trough 値) (次回服用時直前)}}{\text{降圧度の最大値 (Peak 値) (服用3～5時間後)}}$

T/P比は少なくとも0.5以上が好ましいとされている。

[Trough (トラフ) = 谷, Peak (ピーク) = 峰という意味]

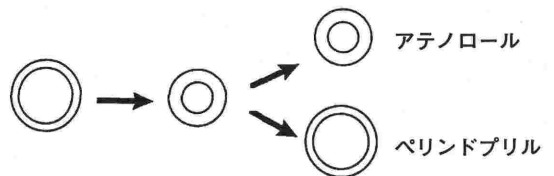
図5 T/P比



Mean ± SEM

* : p < 0.05 対応ある t-検定 (投与前値との比較)

† : p < 0.05 群間 t-検定 (アテノロール群との比較)



	正常血圧者	高血圧症患者			
		ペリンドプリル群		アテノロール群	
		投与前	投与後	投与前	投与後
平均血圧 (mmHg)	90 ± 2	122 ± 1	101 ± 2*	126 ± 2	98 ± 1*

図6 ペリンドプリルの血管リモデリング改善作用

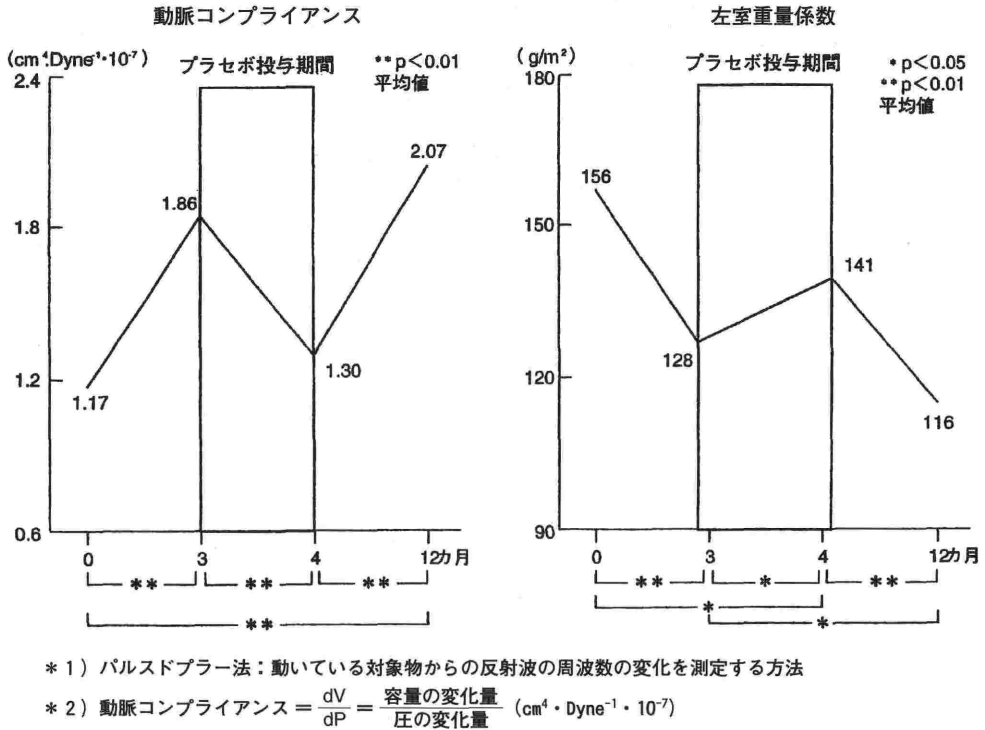


図7 ベリンドプリルが動脈コンプライアンスおよび心肥大に及ぼす効果

過敏症状1.0%，ふらつき，ふらふら感等の精神神経系症状0.7%などであった。

また，臨床検査値異常は5.5%に認められた。主なものとしては，ヘマトクリット値の低下1.1%，総コレステロールの上昇0.9%，BUN上昇0.9%，CPK上昇0.9%などであった¹⁵⁾。

おわりに

高血圧患者に対する降圧治療の着眼点は，以前は，「どの程度まで血圧を下げるか」ということであったが，その後，「どのように血圧を下げるか」という副作用やQOLなどを考慮した降圧療法へ移行し，現在は，「血圧を下げたらどうなるのか」という，真のエンドポイントが追求されるようになっている。降圧治療の最終目的は言うまでもなく，脳・心血管系疾患の予防による機能的および生命予後の改善である。ACE阻害薬ベリンドプリルにおいても，世界初の脳卒中再発防止に関する大規模臨床試験PROGRESS¹⁶⁾や冠動脈疾患の2次予防に関する大規模臨床試験EUROPA¹⁷⁾などによって，さらにその臨床的意義

が明確になってくるものと思われる。

文 献

- 1) 安原 一, 甲斐研一, 内田英二ら: アンジオテンシン変換酵素阻害薬 Perindopril Erbumine (SED-9490) の臨床第I相試験—健康成人における単回投与試験の成績—. 臨床医薬10 (Suppl 2): 3-26, 1994 (1997年改訂)
- 2) Jackson B, Cubela R, Johnston CI, et al: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors; measurement of Relative Inhibitory Potency and Serum Drug levels by Radioinhibitor Binding Displacement Assay. J Cardiovasc Pharmacol 9(6): 699, 1987
- 3) 安原 一, 甲斐研一, 内田英二ら: アンジオテンシン変換酵素阻害薬 Perindopril Erbumine (SED-9490) の臨床第I相試験—健康成人における反復投与試験の成績—. 臨床医薬 10 (Suppl 2): 27-43, 1994 (1997年改訂)
- 4) Reid JJ, MacFadyen RJ, Squire IB, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure: Blood pressure changes after the first dose. Am Heart J 126: 794-797, 1993
- 5) Reid JJ: From kinetics to dynamics: are there differences between ACE inhibitors? Am Heart J (Suppl E): E 14, 1997
- 6) 吉永 馨, 阿部圭志, 荒川規矩男: 本態性高血圧症に

- 対する Perindopril Erbumine (SED-9490) の後期Ⅱ相オープン試験—単独療法—。臨床医薬 10(Suppl 2), 75-97, 1994 (1997年改訂)
- 7) 吉永 馨, 猿田享男, 阿部圭志ら: 本態性高血圧症に対する Perindopril Erbumine (SED-9490) の後期Ⅱ相オープン試験—サイアザイド系利尿薬併用療法—。臨床医薬 10(Suppl 2), 99-118, 1994 (1997年改訂)
 - 8) 吉永 馨, 荻原俊男, 阿部圭志ら: 本態性高血圧症に対する Perindopril Erbumine (SED-9490) の後期Ⅱ相オープン試験—Ca拮抗薬併用療法—。臨床医薬 10(Suppl 2), 119-139, 1994 (1997年改訂)
 - 9) 吉永 馨, 猿田享男, 阿部圭志ら: 本態性高血圧症に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬 Perindopril Erbumine (SED-9490) 単独投与時の臨床評価—Enalapril Maleate を対象薬とした二重盲検群間比較試験—。臨床医薬 13(6): 4259-4297, 1997
 - 10) Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNCVI) Arch Intern Med 157: 2413-2446, 1997
 - 11) Guideline Subcommittee: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 17: 151-183, 1999
 - 12) Thybo NK, Stephens N, Cooper A, et al: Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential. Hypertens 25: 474-481, 1995
 - 13) Mulvany MJ: Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on vascular remodelling of resistance vessels in. J Hypertens 14(Suppl 6), S21-S24, 1996
 - 14) Asmar RG, Journo H, Lacolley PJ, et al: Treatment for one year with Perindopril: effect on cardiac mass and arterial compliance in essential hypertension J Hypertens 6 (Suppl 3): S 33-S39, 1988
 - 15) 第一製薬株式会社: コバシル錠説明書 p.18, 1998
 - 16) Neal B: The PROGRESS study: rationale and design J Hypertens 13: 1869-1873, 1995
 - 17) Fox KM, Henderson JR, Bertrand ME, et al: The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease. Euro Heart J 19(Suppl.J), J 52-J55, 1998